

The antiphospholipid syndrome

Citation for published version (APA):

Chayoua, W. (2021). *The antiphospholipid syndrome: The clinical importance of detecting antiphospholipid antibodies by immunoassays*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20210518wc>

Document status and date:

Published: 01/01/2021

DOI:

[10.26481/dis.20210518wc](https://doi.org/10.26481/dis.20210518wc)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Nederlandse samenvatting

Het antifosfolipiden syndroom (APS) is een auto-immuunziekte en wordt gekenmerkt door trombose en/of zwangerschapscomplicaties met de aanwezigheid van antifosfolipiden (aPL) antilichamen. Trombose en zwangerschapscomplicaties komen veelal voor zonder een indicatie voor APS. De diagnose APS is daarom voornamelijk afhankelijk van diagnostische testen. Laboratorium criteria voor de diagnose APS bestaan uit de detectie van; 1) lupus anticoagulans (LAC), 2) anti-cardiolipine (aCL) IgG/M antilichamen en 3) anti- β 2glycoproteïne I (a β 2GPI) IgG/M antilichamen. Dit proefschrift beoogt de optimalisatie van de diagnose en risicostatificatie van patiënten met APS. Hierbij is de klinische relevantie van verschillende immunologische- en stollingstesten binnen APS onderzocht.

In **hoofdstuk 2** is aangetoond dat de detectie van aCL en a β 2GPI antilichamen afhankelijk is van de immunologische test die gebruikt wordt. Desalniettemin is de associatie van deze antilichamen met trombose en zwangerschapsmorbiditeit vergelijkbaar tussen immunologische testen. De verkregen resultaten benadrukken dat bij het stellen van de diagnose APS, er rekening gehouden moet worden met de variatie die de immunologische testen teweegbrengen. De aanwezigheid van LAC, aCL en a β 2GPI antilichamen (triple positiviteit) in APS-patiënten is een hoog risicoprofiel voor recidief (terugkomende) trombose. In **hoofdstuk 3** is aangetoond dat ook de identificatie van deze hoog-risico patiënten afhankelijk is van de immunologische test die gebruikt wordt. Daarnaast blijkt positiviteit voor aCL en a β 2GPI IgG uitermate belangrijk te zijn voor de sterke associatie van triple positiviteit met trombose, terwijl positiviteit voor aCL en a β 2GPI IgM maar een geringe bijdrage leveren aan de associatie van triple positiviteit met trombose.

De diagnostische waarde van aCL en a β 2GPI IgM antilichamen in APS staat al kort na de introductie van de herziene criteria voor het vaststellen van APS ter discussie. **Hoofdstuk 4** omschrijft de klinische relevantie van aCL en a β 2GPI IgM binnen APS. De detectie van aCL en a β 2GPI IgM antilichamen is overbodig bevonden voor het opsporen van trombotische APS indien er al getest wordt voor LAC, aCL IgG en a β 2GPI IgG antilichamen. De detectie van aCL en a β 2GPI IgM antilichamen was wel van belang bij het opsporen van obstetrische APS. Deze resultaten suggereren een andere strategie voor het testen van aPL antilichamen bij verdenking van trombotische en obstetrische APS.

Naast LAC, aCL IgG/M en a β 2GPI IgG/M antilichamen is ook voorgesteld om andere aPL antilichamen te includeren in de classificatie criteria van APS, waaronder aCL en a β 2GPI IgA antilichamen. In **hoofdstuk 5** is de correlatie van aCL en a β 2GPI IgA antilichamen met trombose en zwangerschapscomplicaties bevestigd. Desalniettemin zijn patiënten met aCL en/of a β 2GPI IgA antilichamen, maar negatief voor LAC, aCL IgG/M en/of a β 2GPI IgG/M, zeldzaam. Hieruit kan geconcludeerd worden dat positiviteit voor aCL en a β 2GPI IgA antilichamen geen toegevoegde waarde heeft naast de huidige laboratorium criteria voor APS.

Hoofdstuk 6 biedt relevante achtergrondinformatie over het belang van het testen van antilichamen die gericht zijn tegen het eerste domein van β 2GPI (anti-DI). Daarbij werden de pathogeniciteit en de klinische significantie van anti-DI antilichamen onderzocht. In **hoofdstuk 7** is aangetoond dat anti-DI antilichamen gecorreleerd zijn met trombose en zwangerschapscomplicaties, maar dat het meten van deze antilichamen geen toegevoegde waarde heeft naast de huidige laboratorium criteria voor de diagnose van APS.

Aggregatie van bloedplaatjes speelt een cruciale rol in het ontwikkelen van arteriële trombose. Toch is er maar weinig bekend over het effect van aPL antilichamen op plaatjesaggregatie. In **hoofdstuk 8** is aangetoond dat de aanwezigheid van antiprotrombine antilichamen met LAC activiteit kan leiden tot aggregatie van bloedplaatjes via de FcγRIIA receptor. Vitamine K antagonisten (VKAs) zijn antistollingsmiddelen die de productie van vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren, waaronder protrombine, remmen. Het directe orale anticoagulans (DOAC) rivaroxaban is een directe remmer van geactiveerde stollingsfactor Xa. Klinisch onderzoek heeft aangetoond dat in vergelijking met het gebruik van VKAs, het gebruik van DOACs het risico kan verhogen op arteriële trombose in triple positieve APS patiënten. In hoofdstuk 8 is ook aangetoond dat het verlagen van de protrombine concentratie zorgt voor verminderde bloedplaatjes aggregatie. Daarentegen wordt plaatjes aggregatie door antiprotrombine antilichamen niet beïnvloed door rivaroxaban. Aggregatie van bloedplaatjes door antiprotrombine antilichamen en het effect van antistolling hierop, kan een mogelijke verklaring zijn voor het falen van DOAC-therapie in triple positieve APS patiënten.

In **hoofdstuk 9** worden de belangrijkste bevindingen van dit proefschrift besproken in het licht van de huidige literatuur. Hierin wordt beargumenteerd wat de klinische relevantie is van aPL antilichamen die gemeten worden door middel van immunologische testen en hoe deze testen beter gestandaardiseerd kunnen worden. Daarnaast is beargumenteerd welke laboratoriumtesten nodig zijn bij het vaststellen van APS in een academisch ziekenhuis, een algemeen ziekenhuis, alsook een (afgelegen) ziekenhuis in ontwikkelingslanden met beperkte middelen.